FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N° 753

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Martine JUILLIARD

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 24 Avril 1939, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 196 6

HEMOGLOBINOPATHIES ET MEDECINE DU TRAVAIL

Président : M. GAULTIER, Professeur

PARIS — 1966

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Martine JUILLIARD

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 24 Avril 1939, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 196

HEMOGLOBINOPATHIES ET MEDECINE DU TRAVAIL

Président : M. GAULTIER, Professeur

PARIS — 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
	Polonovski (J.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Denoix (P.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
	Kuss (R.)
	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	N...
Pharmacologie	Cheymol (J.)
	Levy (Mlle J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezeloff (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Histologie	Coujard (R.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
	Richet (G.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	MM.
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— cardiol. (Boucicaut)	Lenègre (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) - *Beaujon :* N... - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.)	
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	Padovani (P.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— dermatol. (Saint-Louis)	Duperrat (F.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Bernard (J.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* Brouet (G.) - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Lariboisière :* Sèze (S. de) *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.) - *Saint-Antoine :* Boudin (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	Debray (Ch.)
— médecine infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)

Cliniques :	MM.
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladie de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin)	Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— pédiatrie	Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière)	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R.-Poincaré)	Judet (R.)
— urologique (Cochin)	Aboulker (P.)
— urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	Domart (A.)
— (Lariboisière)	Bouvrain (Y.)
— (Pitié)	Rambert (P.)
— (Rothschild)	Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

Hématologie	André (R.)
	Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.)
Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Grossiord (A.); Lambling (A.); Launay (Cl.); Payet (M.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).	
Neuro-chirurgie	Le Beau (J.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie	Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	Maduro (R.)
Pédiatrie	Polonovski (Cl.)
	Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.)
	Meyer (A.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
	GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique .. .. SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseillers administratifs : Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MARI

Dont le soutien éclairé et l'affectueux dévouement ne m'ont jamais fait défaut.

A MES PARENTS

En témoignage de ma gratitude et de mon affection.

A MES BEAUX-PARENTS

Pour leur bienveillante compréhension.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON MAITRE LE PROFESSEUR M. GAULTIER
Professeur de Clinique Toxicologique

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, en témoignage de mon respectueux attachement, et de ma vive reconnaissance pour l'enseignement que j'ai reçu dans son service.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544322_0031

A MONSIEUR P. GERVAIS

Qui a inspiré le sujet de cet ouvrage et qui en a aidé la réalisation par ses conseils et sa grande expérience des problèmes posés en médecine du Travail.

A MONSIEUR P.M. DE TRAVERSE

Qui nous a permis l'étude d'un si grand nombre d'hémoglobines, en remerciement pour les connaissances qu'il m'a apportées avec tant de bienveillance sur ce vaste sujet des hémoglobinopathies.

A MADEMOISELLE M.L. COQUELET

Pour son aide dévouée, et pour les précieux conseils qu'elle m'a prodigués avec son inlassable gentillesse.

A MADAME LOYGUE

MADAME HOUSSET

et leurs collaboratrices de l'A.C.M.S., en particulier

MADEMOISELLE BROSSARD et MADAME COHEN

Pour la sympathie dont elles m'ont entourée, et l'importante contribution personnelle qu'elles ont apportée aux travaux statistiques de cet ouvrage.

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

MONSIEUR P. ABOULKER

MONSIEUR H. WELTI

MONSIEUR L. ROUQUES

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GAULTIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR Cl. LAUNAY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. CATINAT

MONSIEUR J. VIGNALOU

MONSIEUR M. KAPLAN

pour leur enseignement.

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La législation imposant des examens hématologiques réguliers au sein des diverses catégories professionnelles :

- sujets exposés au benzène,
  au plomb,
  aux radiations,

le grand nombre de sujets immigrant dans la région parisienne permet à certains centres de médecine interprofessionnelle d'avoir un rôle non négligeable dans le dépistage des variations génétiques de l'hémoglobine.

Ces particularités anthropologiques méritent d'être étudiées à deux points de vue :

1 - Certaines hémoglobinopathies peuvent modifier la résistance de leurs porteurs vis à vis de l'environnement physique ou chimique.

2 - Le grand nombre de sujets étudiés grâce au caractère obligatoire des examens, peut amener à la découverte de nouvelles hémoglobinopathies, de nouvelles associations d'hémoglobinopathies, et même à comprendre certains aspects de la localisation géographique de ces hémoglobinopathies.

Dans le cadre de l'association des Centres Médicaux et Sociaux interprofessionnels de la région parisienne, et grâce à la collaboration du Docteur De TRAVERSE, nous avons pu réunir :

- 56 cas d'hémoglobinopathies quantitatives
- 41 cas d'hémoglobinopathies qualitatives.

Nous voudrions d'après ces observations et d'après les données de la littérature, exposer les conséquences pratiques actuelles de la découverte d'une hémoglobinopathie en médecine du travail.

Nous signalerons les aspects nouveaux des hémoglobinopathies que nous avons pu observer.

Enfin nous définirons les conditions d'une enquête permettant d'établir avec plus de certitude la conduite à tenir en cas d'hémoglobinose, en fonction des principaux risques professionnels.

-:-:-:-:-

C H A P I T R E I

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE CONCERNANT LES HEMOGLOBINES

L'hémoglobine est une chromoprotéine constituée : d'une part par un groupement prosthétique, d'autre part par une copule protidique : la globine. Celle-ci est le siège de mutations responsables d'hémoglobinopathies multiples. Les premières ont été mises en évidence par PAULING en 1949, mais depuis cette date le nombre des hémoglobinopathies connues ne cesse de croître grâce aux moyens d'exploration mis en œuvre.

I - HEMOGLOBINE NORMALE

Chez l'homme adulte normal il existe trois sortes d'hémoglobine génétiquement indépendantes :

1°) L'hémoglobine A qui constitue la majeure partie de l'hémoglobine normale de l'homme adulte. Elle représente 95 % du pigment total.

2°) L'hémoglobine A2 découverte en 1955 par KUNKEL et WALLENIUS par la technique d'électrophorèse sur gel d'amidon Elle représente 2 à 4 % de l'hémoglobine adulte.

3°) L'hémoglobine foetale dont la découverte remonte à 1866 par KORBER qui mit en évidence une hémoglobine alcalino-résistante dans la proportion de 90 % dans le sang du cordon. Cette hémoglobine foetale ne représente qu'une fraction minime de l'hémoglobine adulte (0,5 à 1,5 %).

L'hémoglobine est formée de 4 chaînes polypeptidiques identiques 2 à 2 liées chacune à un hème, noyau tétrapyrrolique, portant l'atome de fer. Il existe 4 types de chaînes polypeptidiques désignées par des lettres grecques α , β , γ , δ différant par leur composition en acides aminés. Ce sont elles qui sont responsables de la spécificité de l'hémoglobine.

Toutes les hémoglobines contiennent :

(2 chaînes α
(
(2 autres chaînes

l'hémoglobine A est $\alpha_2 \beta_2$

l'hémoglobine F est $\alpha_2 \gamma_2$

l'hémoglobine A2 est $\gamma_2 \delta_2$

La liaison entre chaines polypeptidiques et hème se fait par l'azote du noyau imidazole de l'histidine; et de plus les carboxyles des chaines liées aux noyaux tétrapyrroliques peuvent contracter des liaisons électrostatiques avec des radicaux de la chaine peptidique. Enfin le fer peut être lié à une 2ème molécule d'histidine.

Les études physico-chimiques de l'hémoglobine ont montré la nécessité d'une organisation spatiale des chaines protéiques de l'hémoglobine.

Divers arrangements ont été proposés à partir de l'étude de la réfraction des rayons X par les protéines cristallisées. Le principal d'entre eux paraît être celui de l'α hélice de Pauling et Corey (1951). La chaine peptidique affecte la forme d'une spirale telle que les groupements NH et CO des acides aminés se trouvent en concordance sur 2 spires successives, permettant la formation d'une liaison hydrogène. Cette chaine est enfin repliée en pelotons dont la configuration spatiale est maintenue par des liaisons de Van Der Wals', électrostatiques, et des liaisons de covalence (ponts disulfurés).

L'hème va se fixer dans une des boucles de l'hélice des chaines de l'hémoglobine, grâce aux 2 sites basiques qui s'y trouvent :

histidine 63 (chaine β) distal to hème

58 (chaine α) " " "

histidine 92 (chaine β) proximal to hème

87 (chaine α) " " "

GENETIQUE

La biosynthèse de l'hémoglobine comme celle des autres protéines est génétiquement déterminée.

L'unité fonctionnelle génétique est appelée un cistron : il commande la synthèse d'une seule chaine polypeptidique. Puisqu'on connait 4 types de chaines α, β, γ et δ, il existe 4 cistrons qui les contrôlent. Ces cistrons n'ont pas tous entre eux des relations identiques.

Les gènes qui gouvernent la synthèse des chaines α et β sont indépendants et même probablement situés sur des chromosomes différents. β et δ par contre sont liés et leurs loci très voisins.

D'après les théories génétiques modernes (MONOD et JACOB) la biosynthèse qualitative et quantitative des protéines et en particulier de l'hémoglobine, est soumise à 2 types de gènes :

- gènes de structure
- et gènes de régulation.

I - GENES DE STRUCTURE

Chaque chaine de l'hémoglobine comporte près de 150 acides aminés unis dans un enchaînement rigoureux et aujourd-hui parfaitement connu. Cet ordre d'enchainement est régi par les gènes de structure.

Ces gènes déterminent la qualité de la protéine, par l'intermédiaire d'un acide ribonucléique particulier dénommé acide ribonucléique messager. La synthèse des chaines peptidiques de l'hémoglobine est semblable à celle de toutes les protéines.

- Les acides aminés solubles dans le cytoplasme sont d'abord activés en présence d'ATP par un enzyme spécifique.

- Ces acides aminés activés sont ensuite transportés dans les ribosomes par des acides ribonucléiques solubles spécifiques pour chacun.

- L'emplacement des complexes "acides aminés activés ARN solubles", dans les ribosomes est déterminé par les triplets des ARN solubles.

- Les bases azotées de ces triplets viennent s'unir sur les bases complémentaires de l'ARN messager. Celui-ci apporte l'information génétique portée sur l'ADN, puisque l'ARN messager s'est formé dans le noyau par replication sur une des bases de l'ADN, sous l'action d'un enzyme spécifique : l'ADN-ARN polymérase.

- La séquence des acides aminés d'une chaine polypeptidique est donc déterminée par le gène de structure commandant la disposition des bases azotées dans l'ADN.

- Une anomalie de ce gène de structure provoquera une hémoglobinopathie qualitative.

II - LES GENES REGULATEURS

Ils ont pour fonction de régler la quantité de protéine qui doit être synthétisée par les gènes de structure. Leur action est négative et s'exerce par l'intermédiaire d'un gène répresseur. Pour que la protéine soit synthétisée il faut que le répresseur soit inactivé. Dans certains cas un gène régulateur commande à plusieurs protéines dont la biosynthèse est liée. Un tel système s'appelle un opéron. Les gènes commandant la synthèse des chaînes β et δ en représentent peut-être un.

Les régulateurs agissent à plusieurs échelons.

- chez l'adulte ils règlent la quantité d'hémoglobine formée. La synthèse des chaînes α et β se fait en quantité équivalente. Celle de la chaîne δ est fixée à 2 % de celle

de β. Aussi l'hémoglobine A_2 représente-t-elle 2 % de l'hémoglobine totale de l'adulte.

- chez le foetus, la synthèse de la chaîne β n'a pas lieu, et la chaîne γ est fabriquée à sa place, formant l'hémoglobine foetale par son union avec la chaîne α. Après la naissance, la production de la chaîne β se développe : il semble que le gène contrôlant la chaîne β réprime en même temps la production de la chaîne γ.

GENETIQUE ET EVOLUTION

La chaîne β diffère de la chaîne α par plus de 100 résidus. Elle ne compte que 35 différences avec γ et moins de 10 avec δ. Il semble qu'au cours de l'évolution il y aît d'abord eu un type unique α. Une duplication des gènes aurait produit β, d'où se seraient détachés d'abord γ puis δ.

II - HEMOGLOBINES ANORMALES

La globine peut être modifiée de deux façons différentes selon que les gènes affectés par une mutation sont des gènes de structure, ou de régulation. Dans le premier cas, l'hémoglobinopathie est dite qualitative, dans le second quantitative; nous les étudierons successivement.

1) Altérations des gènes de structure

Toutes les molécules d'une chaîne donnée ont une structure primaire identique. Une mutation survenue en un point du gène modifie le code génétique au niveau d'une base, et se traduit au niveau de la protéine par la transformation d'un acide aminé en un autre. Le remplacement d'un acide aminé par un autre peut modifier les structures et les propriétés de la protéine.

Si l'acide aminé et son produit de transformation n'ont pas la même charge électrique, l'hémoglobine modifiée se distinguera de l'hémoglobine normale par sa mobilité électrophorétique. C'est ainsi qu'ont été découvertes les hémoglobines anormales connues, mais on conçoit que cette technique n'ait pu explorer que des groupes d'hémoglobines. En effet lorsque l'acide aminé modifié a la même charge électrique que celui qu'il remplace, les deux hémoglobines normales et anormale migrent de façon identique à l'électrophorèse; l'hémoglobine anormale est alors méconnue.

Cette mutation d'un acide aminé peut affecter la chaîne β ou α :

Lorsqu'elle affecte la chaîne α , on rencontre à côté de l'hémoglobine adulte anormale ($\alpha_2{}^x\beta_2{}^A$) une fraction d'hémoglobine A2 également anormale ($\alpha_2{}^x\delta_2{}^{A_2}$) et une hémoglobine F également anormale ($\alpha_2{}^x\gamma_2{}^F$)

Par contre
- une substitution sur la chaîne β n'intéressera que l'hémoglobine adulte ($\alpha_2{}^A\beta_2$ x)

Enfin, une anomalie sur la chaîne δ ne touchera que l'hémoglobine A2, une anomalie sur la chaîne γ ne touchera que l'hémoglobine F.

A - Parmi les mutantes de la chaîne β on relève l'anomalie la plus anciennement connue et étudiée, qui est aussi la plus répandue des hémoglobinoses : l'hémoglobine S responsable de l'anémie à cellules falciformes.
L'anomalie de biosynthèse consiste en une substitution de l'acide glutamique en position 6 de la chaîne β par une valine. Cette substitution entraîne des anomalies des propriétés physico-chimiques de la protéine, avec une falciformation des hématies lors de la baisse de pression partielle de l'oxygène.

On ne connaît pas encore de façon certaine l'étiologie de cette falciformation. Pour certains, elle serait dûe à une précipitation intracellulaire de l'hémoglobine. Pour d'autres, (en particulier MURYAMA) elle serait en rapport avec une cyclisation de l'extrémité de la chaîne β, siège de la mutation, favorisant la formation d'agrégats par réunion avec d'autres molécules d'hémoglobine.

L'anomalie étant située sur la chaîne β, la formule de l'hémoglobine S s'écrit de la façon suivante : $\alpha_2{}^A\beta_2{}^S$

Cette hémoglobinose S ou drépanocytose, découverte chez les noirs américains, est très répandue en Afrique, depuis le Sahara jusqu'au Zambèze. Elle a été également observée en Extrême-Orient, en Inde et chez certains individus de race blanche dans le pourtour du Bassin Méditerranéen. Sa présence dans trois races différentes s'expliquerait par la migration de populations mélanodermes porteuses d'hémoglobine S lors de la dernière

glaciation. L'anomalie se serait répandue par métissage dans les races noires et dans les races blanches.

- Dans sa forme homozygote, toujours mortelle avant 12 ans, elle se traduit cliniquement dès les premières années de la vie par un syndrome hémolytique sévère, émaillé de crises de déglobulisation à l'occasion d'épisodes anoxiques. Ces crises s'accompagnent de violentes douleurs ostéo-articulaires et abdominales liées à des thromboses vasculaires. La splénomégalie est importante, les ulcères de jambes fréquents, des lésions osseuses se développent progressivement.

Le diagnostic est affirmé par les examens hématologiques :

- anémie constante
- et surtout hématies falciformes spontanément, ou in vitro en atmosphère pauvre en oxygène (test de falciformation d'Emmel)
- enfin et surtout l'électrophorèse de l'hémoglobine qui montre l'absence totale d'hémoglobine A remplacée par de l'hémoglobine S plus lente à laquelle s'associe 3 à 10 % d'hémoglobine F.

- Les formes hétérozygotes sont en général bien supportées, leur diagnostic n'en est fait que sur examens de laboratoire.

B - Parmi les autres mutations affectant la chaîne β une anomalie également très répandue est l'hémoglobine C découverte en 1951 par ITANO chez un noir américain.

- Ici encore c'est l'acide glutamique en 6 qui est intéressé et remplacé par une lysine.

Cette hémoglobinose s'observe surtout dans les populations noires du Niger, Sierra Leone et Ghana qui en sont le foyer d'origine africain.

- Sa traduction clinique est nulle chez les hétérozygotes, et discrète chez les homozygotes, se limitant le plus souvent à une splénomégalie chronique.

Leur formule électrophorétique est CF, l'hémoglobine F ne dépassant pas 10 %.

- Son principal danger réside dans l'association à une sicklémie réalisant une hémopathie SC, où les complications propres à la drépanocytose sont particulièrement fréquentes, en particulier les hémorragies rétiniennes ou méningées, les nécroses osseuses aseptiques.
L'anesthésie, le vol à haute altitude provoquent des accidents cérébraux, oculaires et des infarctus spléniques souvent révélateurs de l'hémoglobinopathie SC.

- L'hémoglobinose C peut également s'associer à la thalassémie (Portier Algérie 1960).

C - L'hémoglobinose E résulte d'une mutation portant sur la chaîne β avec substitution de l'acide glutamique en 26 par une lysine. Cette anomalie très répandue dans le sud-est asiatique est bien supportée.

L'électrophorèse montre une hémoglobine moins lente que C et une formule EF, l'hémoglobine F étant inférieure à 10 %.

Le principal danger est l'association avec une thalassémie réalisant alors un tableau clinique analogue à celui d'une anémie de Cooley.

D - Dans certains cas la mutation affecte tantôt la chaine α, tantôt la chaîne β, réalisant des hémoglobines totalement différentes :
C'est ainsi qu'on a pu décrire deux hémoglobines D.
- D α serait d'origine africaine (Congo)
- D β d'origine hindoue (Penjab), quelques cas européens ont été signalés

De même on connait 2 sortes d'hémoglobine J

- J α dont on décrit deux variétés :

J Oxford avec substitution de la glycine en 15 par l'acide aspartique.

J. Toronto avec substitution de l'alanine en 5 par l'acide aspartique.

-J β (Baltimore) par substitution de la glycine en 16 par un acide aspartique.

E - Certaines mutations d'acides aminés sont connues uniquement sur la chaîne α, c'est le cas par exemple des hémoglobinoses I (MURYAMA) ou NORFOLK.

F - Un cas particulier d'hémoglobine anormale est représenté par les hémoglobines M : elles tirent leur originalité du fait de la situation particulière de l'anomalie sur la chaîne α ou β

- Elles se caractérisent en effet par la présence d'un acide aminé mutant au voisinage de la boucle où est fixé l'hème : elles se traduisent par la formation de méthémoglobines anormales et cliniquement par une cyanose congénitale. Les systèmes enzymatiques méthémoglobine-réducteurs sont normaux, mais ne semblent avoir aucune action sur les méthémoglobines M, sans doute en raison de la situation des acides aminés mutants.

- Cette condition est à distinguer des méthémoglobinémies congénitales dont l'étiologie est expliquée par l'absence de méthémoglobine-réductase dans les érythrocytes, où l'hémoglobine ne présente aucune anomalie de structure. Ces méthémoglobinémies à l'origine de cyanoses congénitales sont curables par le bleu de méthylène.

- On connaît plusieurs variétés de ces hémoglobinoses M

= L'hémoglobine M Boston (α 58 Tyrosine) et l'hémoglobine M Saskatoon (β 63 Tyrosine) où la mutation intéresse l'histidine proximal à l'hème.

= L'hémoglobine M Milwaukee (β 67 acide glutamique) fait apparaître un radical hautement polaire très près de l'histidine 63, ce qui expliquerait une modification des liaisons avec le fer rendant sa réduction impossible.

= L'hémoglobine M Iwate enfin, où l'histidine 87 qui dans l'hémoglobine A assure la 5ème liaison avec le fer, est remplacé par une tyrosine. Dans ce cas il y aurait inversion des sites basiques et c'est alors l'histidine 58 qui assurerait la 5ème liaison.

Les méthémoglobinémies congénitales sont génétiquement dominantes on n'en connaît d'ailleurs que des formes hétérozygotes.

2) Un second groupe d'anomalies de l'hémoglobine répondrait à une modification des gènes régulateurs

Il s'agit alors d'hémoglobinopathies où les chaînes polypeptidiques ont une constitution normale en acides aminés, mais cette fois c'est la répartition des chaînes qui est modifiée : c'est en particulier le cas des thalassémies. On observe alors un déficit important de l'hémoglobine adulte normale A1 par formation insuffisante de l'un des dimères α_2 ou β_2.

Il existe peut-être une suppléance à cette défection par les chaînes γ_2 de l'hémoglobine foetale ou δ_2 de l'hémoglobine A2, mais celle-ci n'étant pas véritablement compensatrice, il s'ensuivrait un état pathologique.

La façon dont interviennent les gènes de contrôle est encore très controversée : il semble que les thalassémies résultent d'une répression qui porte sur la synthèse de l'une des chaînes de l'hémoglobine.

Suivant que l'inhibition porte sur les chaînes α ou β de l'hémoglobine A 1 on distingue deux variétés de thalassémies α et β .

a - Les β Thalassémies

Les plus fréquentes, correspondant cliniquement aux thalassémies majeures et mineures, intéressent les populations eurasiatiques (BRUMPT).

Les chaînes α de A 1 sont normales, les chaînes β_2 sont déficitaires, le cistron β étant inhibé par le gène de contrôle pathologique Th β, mutant du gène normal.

Il en résulte un excès relatif de production des chaînes α qui s'unissent à des chaînes γ (d'où l'élévation de l'hémoglobine foetale) et à des chaînes δ (d'où l'élévation de l'hémoglobine A 2).

- A l'état homozygote

C'est le tableau de la maladie de Cooley mortelle avant 12 ans avec la pâleur, le faciès mongoloïde, l'état de nutrition considérable, enfin la splénomégalie volumineuse constamment retrouvée.

Radiologiquement c'est l'aspect typique en poils de brosse de la voûte du crâne.

Du point de vue hématologique, c'est une anémie hypochrome hypersidérinémique, avec microcytose, leptocytose (cellules cibles), augmentation de la résistance globulaire et érythroblastose sanguine.

Dans tous les cas la stimulation intéresse γ et faiblement δ ce qui entraîne une forte proportion d'hémoglobine foetale de 15 à 90 %, et une élévation nulle ou faible de l'hémoglobine A 2 (3 à 5 %).

- A l'état hétérozygote

Le tableau réalisé est celui d'un état subictéro-anémique avec une splénomégalie discrète.

Le plus souvent l'électrophorèse montre une augmentation de

l'hémoglobine A 2 de 4 à 10 %, par stimulation des chaînes δ ce sont les β thalassémies A 2. Il existe une proportion modérée d'hétérozygotes qui présentent une élévation de l'hémoglobine foetale jusqu'à 20 %. Ce sont les β thalassémies F (MALLARME).

b - Les α Thalassémies

- Elles sont plus rares et s'observent uniquement à l'état hétérozygote. Il semble en effet que l'état homozygote pourrait être léthal par absence complète d'hémoglobine foetale.

- La chaîne α étant irremplaçable, il en résulterait la polymérisation par groupe de 4 chaînes β ou γ, β_4 représentant l'hémoglobine de l'adulte et γ_4 l'hémoglobine de Barth foetale.

Il aurait été décrit une hémoglobine δ_4 (HUENS).

- En pratique, il existe un fort déficit en hémoglobine A 1 mais celui-ci ne s'accompagne d'aucune augmentation de A 2 ou de F, rendant très difficile la reconnaissance de ces thalassémies.

Elles n'ont en effet été identifiées que très récemment par RIGAS et GOUTTAS sous le nom d'hémoglobinose H.

- La particularité de ces hémoglobines H résiderait dans le fait que les érythrocytes présentent des granulations basophiles qui sont constituées d'hémoglobine H dénaturée. Cette hémoglobine H, très instable, donne à l'électrophorèse une tache rapide en avant de A.

- A l'état hétérozygote

Le diagnostic repose sur l'élévation de A 2 jusqu'à 10 à 15 % sauf dans le cas des thalassémies β Th F où seule l'hémoglobine F est présente, mais il faut savoir que l'augmentation de l'hémoglobine A 2 n'a pas de valeur absolue chez les noirs africains (BRUMPT).

- A l'état homozygote

La persistance de l'hémoglobine F est l'argument essentiel des thalassémies majeures, son taux pouvant atteindre 90 %. C'est un signe moindre des thalassémies mineures où elle n'est élevée que faiblement.

- Par ailleurs l'hémoglobine foetale n'est pas spécifique de thalassémie puisqu'on la rencontre modérément élevée :
  - au cours de certaines anémies graves
  - et comme symptômes des hémoglobinoses anormales en particulier de l'anémie à cellules falciformes.

- Enfin lorsqu'elle existe en forte proportion, elle peut appartenir à une affection différente de la thalassémie : l'élévation permanente de l'hémoglobine foetale, ou "pseudo-thalassémie, non microcythémique". Elle s'observe chez les noirs du Nigéria, de l'Ouganda, de la Jamaïque, chez certains blancs en Grèce. Elle n'a aucune traduction clinique ni hématologique (pas d'anémie, pas d'hypochromie, pas de microcytose). L'hémoglobine foetale peut atteindre des taux de 25 à 30 % de l'hémoglobine totale (MALLARME).

c - Les thalassémies associées

Par double hétérozygotisme les thalassémies peuvent s'associer à d'autres hémoglobinopathies.

= Surtout à l'hémoglobinose S réalisant une anémie microdrépanocytaire, hypochrome. Cliniquement son tableau rappelle celui de l'anémie falciforme : anémie intense avec hémolyse, fièvre, hépatosplénomégalie, douleurs abdominales, ulcères de jambes. L'électrophorèse de l'hémoglobine montre la présence d'hémoglobine S (60 à 80 %), F (20 %) A 1 (0 à 10 %) en cas de β thalassémie. Le pronostic de cette affection est très grave.

= La double hétérozygotie thalassémie hémoglobine C qui affecte des sujets méditerranéens ou de race noire réalise une anémie

splénomégalique modérée avec microcytose hypochromie et cellules cibles. L'hémoglobine C atteint 80 %.

= L'association thalassémie-hémoglobine E s'observe en Thaïlande et au Cambodge. Elle réalise une anémie très sévère avec crises d'hémolyse, splénomégalie volumineuse, rappelant le tableau d'une anémie de Cooley. L'électrophorèse montre 60 à 80 % d'hémoglobine E, le reste étant représenté par de l'hémoglobine F.

= Les autres associations sont exceptionnelles : thalassémie-hémoglobine D, thalassémie-hémoglobine G, thalassémie-hémoglobine J.

L'association des β thalassémies avec l'hémoglobine Lepore ou l'hémoglobine Pylos est intéressante, bien que très rare, donnant à l'électrophorèse :

Hb A 2 + Hb Lepore ou Hb Pylos + Hb F

D'autres associations ont été décrites, en particulier thalassémie - Elliptocytose constitutionnelle, et il en existe certainement d'autres qui n'ont pas encore été découvertes.

- Dans les cas des β thalassémies double hétérozygotes, lorsque l'hémoglobinose associée porte sur la chaîne β on observe une élévation du taux de l'hémoglobine anormale, une augmentation d'Hb F avec ou sans hémoglobine A.

L'inhibition des chaînes β ne porterait en effet que sur les chaînes normales (c'est le cas d'Hb C, S ou E). On dit qu'il y a interaction entre la β thalassémie et l'hémoglobinose dont l'anomalie siège sur la chaîne β. Par contre il n'y a pas d'interaction lorsque l'hémoglobinose porte sur la chaîne α : les proportions des 2 hémoglobines restent alors les mêmes que chez les sujets exempts de thalassémie.

De même dans le cas des α thalassémies double hétérozygote il n'y a pas d'interaction entre la thalassémie et l'hémoglobinose qui siège sur la chaîne β. A l'inverse une hémoglobinose siègeant sur la chaîne α verra sa proportion très augmentée par rapport à l'hémoglobine de l'hétérozygote exempt de thalassémie.

Telles sont les principales hémoglobinopathies connues jusqu'à ce jour, mais on sait que les explorations nouvelles permettent sans cesse la mise en évidence de nouvelles anomalies. Par ailleurs les conceptions récentes du mécanisme génétique des hémoglobinopathies du groupe thalassémique sont loin d'être aussi précises que celles des substitutions d'acides aminés sur les diverses chaînes et dans ce domaine particulièrement mouvant une bonne partie de nos connaissances est encore hypothétique.

En conclusion

S'il existe des formes majeures de ces hémoglobinopathies se traduisant cliniquement par une anémie avec poussées d'hémolyse manifestes, il existe de fréquentes formes latentes qui ne seront révélées qu'à l'occasion d'une agression, le plus souvent toxique ou médicamenteuse.

C'est dire l'importance de la prophylaxie des accidents aigus de déglobulisation :

- par dépistage des anomalies de l'hémoglobine dans certaines populations où elles sont particulièrement fréquentes.
- et lorsqu'elle est possible, la prévention des agressions responsables de ces accidents.

C H A P I T R E II

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

TECHNIQUES D'ETUDES BIOLOGIQUES

-:-

A - TECHNIQUE DES EXAMENS SANGUINS COURANTS PRATIQUES DANS LES LABORATOIRES DE L'A.C.M.S.

1 - Technique des numérations :

Le sang est prélevé au bras par une ponction veineuse sur une solution anticoagulante de séquestrène (ou complexon III); sel disodique de l'acide éthylène diamine tétracétique en solution à 1 g pour 100 ml dans du soluté physiologique (1 volume pour 9 volumes de sang).

Elles sont comptées à l'aide d'un appareil électronique et contrôlées optiquement quand il y a discordance entre le taux d'hémoglobine et le nombre de globules rouges, ou lorsque le nombre de globules rouges est anormal : supérieur à 5.000.000 ou inférieur à 4.000.000

Les lames sont colorées par la technique habituelle du May-Grünwald-Giemsa.

2 - Dosage de l'hémoglobine

L'hémoglobine est appréciée au photocolorimètre sous forme d'oxyhémoglobine, par rapport à une courbe étalon obtenue à partir de dilutions d'hémoglobine standard (aculute Diluent).

B - TECHNIQUES D'ETUDE DE L'HEMOGLOBINE

Plusieurs techniques sont utilisées pour l'étude des hémoglobines, mais nous ne décrirons que celles qui ont été utilisées par M. de TRAVERSE et Melle COQUELET pour l'étude des hémoglobines faites à l'A.C.M.S.

Il sera également donné un aperçu des techniques actuelles d'identification des anomalies de séquence des acides aminés d'après INGRAM.

I - Etudes des hémoglobines par les techniques courantes

1° - Préparation des Hémolysats

- On recueille le sang sur Héparine ou mélange de Wintrobe
- On élimine le plasma,
- puis on lave les globules trois ou quatre fois par mise en suspension dans trois à quatre volumes de la solution de ClNa à 9 gr par litre, et centrifugation.
- On hémolyse ensuite en ajoutant à un volume de globules un volume d'eau distillée et ½ volume de toluène. On agite vigoureusement, on laisse une nuit à 4° C, on centrifuge 40 minutes à 5.000 t/mn, puis on élimine les couches supérieures et on centrifuge à nouveau 15 mn si c'est nécessaire pour obtenir un hémolysat parfaitement débarrassé de stromas.
- On dose l'hémoglobine, les hémolysats obtenus ont généralement des teneurs en hémoglobine variant de 8 à 15 %.

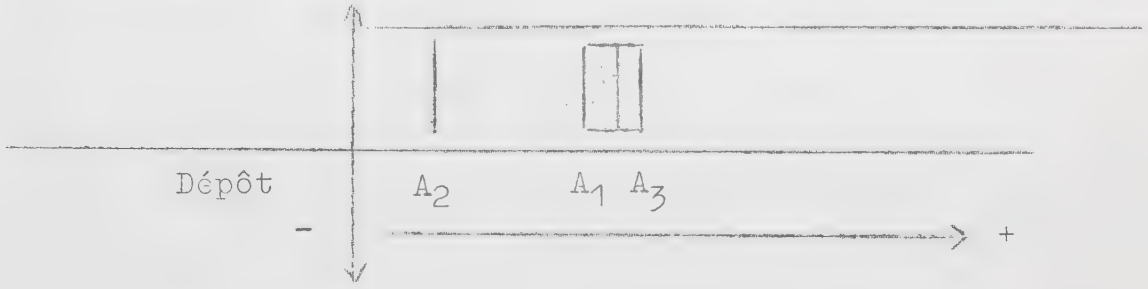
2° - Sur tous les hémolysats

a) On pratique une électrophorèse sur papier à pH 9,2
Tampon : véronal sodé à 4,2 g/l
Papier épais Whatman 3 - feuilles permettant de faire migrer 10 échantillons.

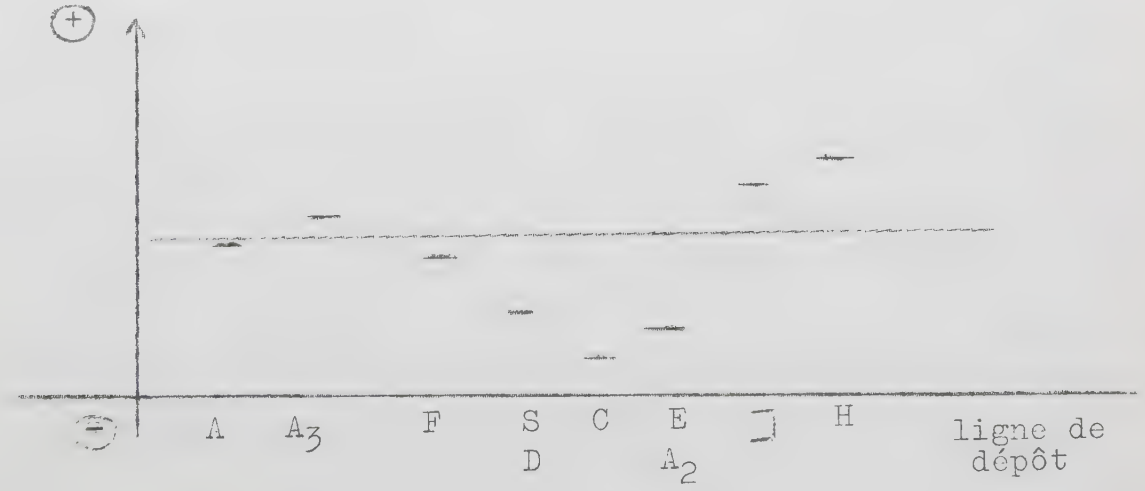
Du côté de la cathode, on dépose des gouttes de 3 mm^3 (pipette à chromatographie)
On fait passer un courant de 4 mA par cuve pendant 16 heures. La coloration des feuilles (amido Schwartz, bleu de bromophénol ou vert de lissamine) permet de mettre en évidence l'augmentation de la fraction A_2

Résultats

1 - L'hémoglobine adulte normale apparaît formée de 3 fractions A_1 A_2 et A_3, la fraction rapide A_3 se présente comme une frange en avant de A_1 sans séparation.



2 - Mobilité électrophorétique de quelques hémoglobines à pH 9,2 :



b) On fait le dosage de la fraction alcalino-résistante (RDA)

Le principe de la mesure consiste à dénaturer l'hémoglobine en milieu alcalin à pH 12,7 pendant un temps déterminé (1 minute), à ramener le pH à 6,8 par une solution tampon acide qui arrête la dénaturation et précipite l'hémoglobine dénaturée. Une lecture photométrique donne la quantité d'hémoglobine restante. Dans ces conditions, 99 % de l'oxyhémoglobine d'un sang adulte normal sont dénaturés.

La technique de Y. DERRIEN et G. LAURENT a été adoptée de préférence à celle de K. SINGER car elle permet d'opérer sur des solutions d'hémoglobine moins concentrées.

c) On pratique enfin le dosage de la fraction A_2

Quand la coloration des électrohémoglobinogrammes fait suspecter l'augmentation de la fraction A_2, il est nécessaire de la mettre en évidence d'une façon plus précise et de la doser.

On fait une électrophorèse sur bande de cellogel en déposant en trait 300 γ d'hémoglobine.

Electrophorèse sous 200 volts (mesurés aux extrémités de la bande) pendant 1h.½. On fait toujours migrer en même temps une hémoglobine à fraction A_2 normale.

Après coloration à l'amido Schwartz, l'examen visuel des bandes est en général suffisant, mais il est facile de calculer la proportion de Hb A_2. Les fractions A_1 et A_2 sont découpées, éluées dans l'acide acétique à 80 % et dosées colorimétriquement à 625 μ :

(la fraction A_2 est dissoute dans 5 ml d'acide acétique

(la fraction A_1 + A_2 dans 20 ml.

$$\frac{\text{d. o } A_2 \times 100}{\text{d. o.}A_1 \times 4 + \text{d.o } A_2} = \text{pourcentage de Hb } A_2$$

normalement 3 %.
augmenté en cas de thalassémie mineure $\geqslant$ 4 %.

Les valeurs intermédiaires entre 3 et 4 % doivent être interprétées compte tenu du contrôle hématologique et biologique.

Si une anomalie est constatée :

d) On fait une étude de la solubilité de l'hémoglobine réduite pour différencier Hb S et Hb D.
A l'état réduit, l'hémoglobine S est insoluble dans un tampon phosphate 2,24 M (ITANO). Ceci permet de différencier Hb S et Hb D qui ont les mêmes caractères électrophorétiques et chromatographiques

tampon 2,8 M
160 g de PO_4H_2K et 282 g de PO_4HK_2 sont dissous dans de l'eau distillée, et le volume amené à 1 l.

On opère à 25° (bain marie)
Dans une fiole jaugée de 10 cm^3, on mesure 8 cc de tampon un volume d'hémolysat renfermant exactement 50 mg d'hémoglobine. On complète avec de l'eau distillée et on mélange.

La formation d'un précipité indique la présence d'une hémoglobine S. Après filtration, la coloration du filtrat comparée avec un témoin normal (Hb A) peut donner une indication sur la proportion des hémoglobines en présence.

e) Une électrophorèse à pH acide est également pratiquée :
1) sur papier au cellogel en tampon phosphate pH 6,5, pour différencier l'hémoglobine H des autres hémoglobines plus rapides que l'hémoglobine A à pH alcalin (exemple Hb I).

- PO_4HK_2 3,05 g
- PO_4H_2K 2,40 g

pour 1 litre

Electrophorèse 1 heure, 200 volts, le dépôt étant fait au milieu du champ électrique.

Toutes les hémoglobines migrent vers la cathode; seule l'hémoglobine H migre vers l'anode.

2) En gélose à pH acide

Pour différencier Hb S et Hb D
Hb C et Hb E

Tampon pH 6,2 0,05 M citrate
- solution Ac. citrique ..... 0,05 M 10,50 g : A
- solution citrate de Na ..... 0,05 M 17,8 g : B

($5,5\ H_2O$)

Mélanger au pHmètre pour obtenir pH 6,2 environ 100 cc B
+ 10 cc A

Gélose

bacto-agar "difco" certified 0,40 - 02 (OSI)
1 g dans 50 cc d'eau + 50 cc tampon
Mélanger à froid dans un bécher et chauffer au bain-marie jusqu'à solution limpide.
La gélose ainsi préparée peut être gardée en glacière avec un peu de merthiolate 1/10.000.

Préparation des lames

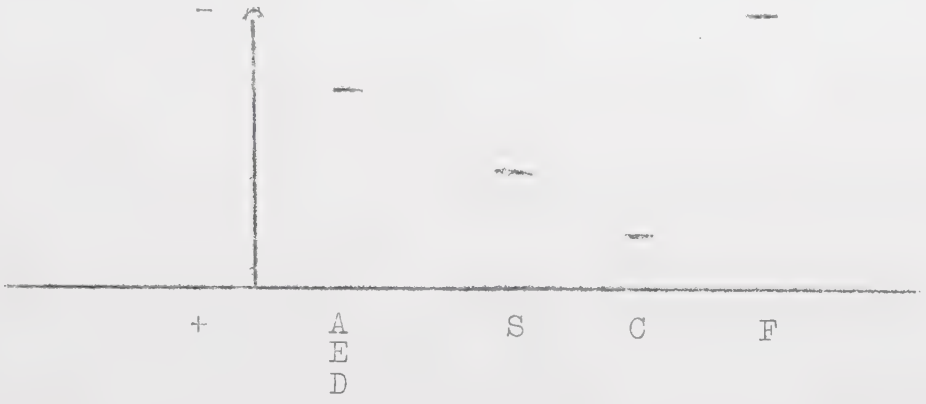
Lames de microscope bien propres, disposées bien horizontalement. Rincer une pipette de 5 cc à écoulement total avec de l'eau distillée bouillante. Prendre pour chaque lame 3,5 cm^3
Rincer à l'eau bouillante entre chaque lame. Laisser refroidir à température du laboratoire.

Dépôt des échantillons

Faire 2 petits godets avec un emporte-pièces
Déposer dans ces trous environ 1 microlitre de solution d'Hb à 10 %.

Electrophorèse

Cuve spéciale Montagné - Tampon 0,05 M.
Ponts en papier simplement posés sur le gel.
Pour une lame : 20 mA - 45 volts aux papiers 1 heure -



Remarques :

La migration est fonction de la quantité de protéines déposée et des proportions relatives des constituants dans le mélange. Chaque fois que c'est possible, il est bon de faire migrer des échantillons communs.

L'électrophorèse en gélose est utile pour différencier

Hb S de Hb D
Hb E de Hb C
Hb E et Hb D migrent ici comme Hb A.

Lorsque la présence d'une hémoglobine anormale est reconnue, on peut identifier la chaîne qui est le siège de l'anomalie grâce aux techniques d'hybridation. Ces techniques reposent sur le fait qu'il est possible de séparer par une réaction réversible l'hémoglobine en 2 demi-molécules lorsqu'on abaisse le pH entre 3,5 et 6; il se produit en effet la réaction suivante :

$$\alpha_2 \beta_2 \rightleftharpoons \alpha_2 + \beta_2$$

La technique d'hybridation consiste à mettre en présence 2 hémoglobines de nature différente, dont l'une est connue et l'autre à identifier ; par exemple Hb S et Hb X.

- L'anomalie de Hb S réside comme on le sait sur la chaîne β : on a $= \alpha_2^A \beta_2^S$

- Si l'anomalie de Hb X est également sur la chaîne β, on a : $\alpha_2^A \beta_2^X$

La dissociation à pH 4, puis la recombinaison à pH 7 ne donne que 2 hémoglobines qui sont les 2 hémoglobines initiales :

$$\underbrace{\alpha_2^A \beta_2^S}_{AS} + \underbrace{\alpha_2^A \beta_2^X}_{AX} \underset{\text{PH 7}}{\overset{\text{PH 4}}{\rightleftharpoons}} \alpha_2^A + \beta_2^S + \alpha_2^A + \beta_2^X$$

- Si l'anomalie de Hb X siège sur la chaîne , la recombinaison donnera théoriquement naissance à 4 hémoglobines

$$\underbrace{\alpha_2^A \beta_2^S}_{AS} + \underbrace{\alpha_2^X \beta_2^A}_{XA} \xrightarrow{\text{PH 4}} \alpha_2^A + \beta_2^S + \alpha_2^X + \beta_2^A$$

à pH 7 :

$$\alpha_2^A + \beta_2^S + \alpha_2^X + \beta_2^A \xrightarrow{\text{PH 7}} \underbrace{\alpha_2^A \beta_2^S}_{AS} + \underbrace{\alpha_2^A \beta_2^A}_{AA} + \underbrace{\alpha_2^X \beta_2^A}_{XA} + \underbrace{\alpha_2^X \beta_2^S}_{XS}$$

II - Technique d'identification de l'acide aminé substitué dans les hémoglobinopathies qualitatives ou "finger prints"

Cette technique a été mise au point par INGRAM (1958) qui eut le mérite de penser à fractionner les chaînes peptidiques de la globine en peptides plus petits :

Après une séparation des chaînes de la globine (obtenue à pH alcalin) on en réalise l'hydrolyse par la trypsine qui coupe les chaînes au niveau du carboxyle de l'arginine et de la lysine. Les chaînes peptidiques courtes ainsi isolées sont séparées par une électrophorèse suivie d'une chromatographie perpendiculaire. Ce diagramme bi-dimensionnel des petits peptides constitue les "Finger Prints" ou "empreinte digitale" dénommés ainsi par analogie à l'anthropométrie en raison de sa précision.

Les séquences des acides aminés des différents peptides obtenus sont déterminées ensuite par hydrolyse complète. Les techniques fines de détermination des acides aminés appliquées à ces hydrolysats ont permis de donner la représentation exacte des diverses chaînes de l'hémoglobine, et l'identification des acides aminés mutants dans les hémoglobinopathies. Cette technique n'est pas encore utilisée de façon courante en France.

Séquence des acides aminés de la chaîne α, telle qu'on peut la déterminer par la méthode des "Fingers Prints", suivie de l'hydrolyse complète des peptides obtenus.

Peptides

I NH_2-Val-Leu-Ser-Pro-Ala-Asp-Lys

II -Thr-Asg-Val-Lys

III -Ala-Ala-Try-Gly-Lys

IV -Val-Gly-Ala-His-Ala-Gly-Glu-Thyr-Gly-Ala-Glu-Ala-Leu-Glu-Arg-

V -Met-Phe-Leu-Ser-Phe-Pro-Thr-Thr-Lys

VI -Thr-Tyr-Phe-Pro-His-Phe-Asp-Leu-Ser-His-Gly-Ser-Ala-Glm-Val-Lys-

VII -Gly-His-Gly-Lys

VIII -Lys

IX -Val-Ala-Asp-Ala-Leu-Thr-Asg-Ala-Val-Ala-His-Val-Asp-Asp-Met-Pro-Asg-Ala-Leu-Ser-Ala-Leu-Ser-Asp-Leu-His-Ala-His-Lys-

X -Leu-Arg-

XI -Val-Asp-Pro-Val-Asg-Phe-Lys

XII -Leu-Leu-Ser-His-Cys-Leu-Leu-Val-Thr-Leu-Ala-Ala-His-Leu-Pro-Ala-Glu-Phe-Thr-Pro-Ala-Val-His-Ala-Ser-Leu-Asp-Lys

XIII -Phe-Leu-Ala-Ser-Val-Ser-Thr-Val-Leu-Thr-Ser-Lys

XIV -Tyr-Arg-COOH

Asp = acide aspartique Asp = asparagine ($CONH_2$)

Glu = acide glutamique Glm = glutamine

C H A P I T R E III

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

LES HEMOGLOBINOPATHIES OBSERVEES

-:-

Dans un centre de médecine du travail (Association inter-professionnelle des Centres Médicaux et Sociaux de la région parisienne), 390 électrophorèses ont été pratiquées chez des sujets présentant, soit une anomalie de leur numération formule sanguine, soit une fatigue anormale.

Dans la majorité des cas, il s'agissait d'ouvriers exposés à un risque toxique faible (benzène, plomb, ou radiations), en particulier des noirs.

Ces électrophorèses ont permis la mise en évidence de 97 hémoglobinopathies dont la répartition est étudiée dans les tableaux qui vont suivre.

TABLEAU RECAPITULATIF

390 Electrophorèses pratiquées du 1.IV.63 au 1.IV.66 ont montré :

- 293 Hémoglobines normales
- 97 Hémoglobinopathies

Hémoglobinoses	Races	Nombre	Risque	
			Benzène	Plomb
AS Hétérozygotes	Noirs	26	10	4
AC Hétérozygotes	Noirs	9	4	2
AD Hétérozygote	Martiniquais (Noir)	1	1	
AG Hétérozygote	Noir	1	1	
	Blanc	1		
AJ Hétérozygote	Français	2		
CF Homozygote	Noir	1		
Thalassémies mineures	Européens non médit.	14	3	2
	Bassin Méditer.			
	- Italiens	11	3	2
	- Espagnols	5	2	1
	- Arabes	12	5	2
	- Turc	1	1	
	- Grec	1	1	
		30		
A_2 augmentée	Noirs	12	6	3

HEMOGLOBINOSES A S

On sait que les HETEROZYGOTES A S sont considérés comme des porteurs sains de l'HEMOGLOBINE S, et ne présentent souvent aucun trouble en rapport avec leur HEMOGLOBINOSE.

Le diagnostic de Sicklémie présente cependant un grand intérêt du point de vue social, car on sait que ces sujets peuvent faire des accidents aigus aussi graves que ceux de la drépanocytose HOMOZYGOTE : crises d'HEMOLYSES ou de THROMBOSES à l'occasion d'épisodes anoxiques (en particulier lors d'une anesthésie surtout au protoxyde d'azote, ou lors d'un vol à haute altitude si la pressurisation est imparfaite).

Pour certains enfin, les intoxications professionnelles seraient plus fréquentes et plus graves : le saturnisme, en particulier, entraînerait une anémie importante pour une imprégnation modérée (GUERRIN - HAVEZ - GERARD - ROUSSEL).

Il faut insister sur le rôle parfois révélateur de l'intoxication vis à vis de l'HEMOGLOBINOSE, ce qui souligne l'intérêt d'un dépistage précoce chez les sujets susceptibles d'être atteints d'une Sicklémie (Noirs), en vue de certaines mesures préventives.

ORIGINE	RISQUE PROFES-SIONNEL	NUMERATION	VG	HP	DEFORMATIONS ERYTHROCYTAIRES				Hb Adulte	HbF RDA
					Anisocytose	Anisochromie	Poikilocytose	Cibles		
ANTILLAIS		5 400 000	0,97	0	+ macrocytose		+ Poires navettes		A S	1,6
NOIR (Sénégal)		4 350 000	1,03	0	+ macrocytes microcytes		+ Ovalocytes Elliptocytes Schizocytes Bactériocytes		A S	0,5
NOIR (Mali)	Benzène	5 375 000	0,94		-	-	-	+	A S	0,5
NOIR (Mali)		5 425 000	1,02	0	+		+ Ovalocytes		A S	<0,5 %
NOIR	Benzène	4 675 000	1	0	+ macrocytes	-	-		A S	<0,5 %
NOIR	Benzène	4 750 000	0,94		+		+ qq ovalocytes qq schizocytes		A S	<0,5 %
NOIR	Benzène	3 290 000	0,72		+		+	+	A S	<0,5 %
NOIR	Plomb	5 480 000	0,89	1%	+	+	-	-	A S	<0,5 %
NOIR		4 600 000	0,94		+	+	-	+	A S	<0,5 %
NOIR	Plomb	5 120 000	0,74	8%	+ microcytes	-	+ ovalocytes		A S	
NOIR		4 340 000	0,91		+ microcytose	+	-	-	A S	<0,5 %
NOIR	Plomb	5 220 000	0,91	2%	+	-	-	-	A S	0,5 %
NOIR		5 230 000	0,95		+	+	-	+	A S	<0,5 %
NOIR	Benzène	6 260 000	0,75		+	-	H en rouleaux ovalocytes	-	A S	<0,5 %
NOIR	Benzène	5 600 000	0,91		-	-	-	-	A S	<0,5 %

ORIGINE	RISQUE PROFES-SIONNEL	NUMERATION	VG	HP	DEFORMATIONS ERYTHROCYTAIRES				Hb Adulte	HbF RDA
					Anisocytose	Anisochromie	Poikilocytose	Cibles		
NOIR		5 420 000	0,90		+	+	-	-	A S	<0,5 %
NOIR	Rs X	4 220 000	0,97						A S	<0,5 %
NOIR		4 910 000	0,90						A S	0,5
NOIR	Plomb	4 650 000	0,91			+	+		A S	
NOIR		4 370 000	0,80	+ rares	+	+	Anulocytes		A S	<0,5 %
NOIR	Benzène	4 610 000	0,98		+	+		+	A S	<0,5 %
NOIR		4 340 000	1,05		+ macrocytes				A S	
NOIR	Benzène	5 180 000	0,88		+				A S	0,5 %
NOIR		4 460 000	0,98		+	+			A S	<1 %
NOIR	Benzène	4 260 000	1,03		+	+	+	±	A S	<0,5 %
NOIR (Sénégal)	Benzène	5 125 000	0,91	0	+ microcytes macrocytes		Ovalocytes	0	A S	<0,5 %

HEMOGLOBINOSE A C

L'HEMOGLOBINOSE C tant HETEROZYGOTE qu'HOMOZYGOTE est habituellement bien supportée, et ne semble pas nécessiter la prise de précautions spéciales en Médecine du travail.

ORIGINE	RISQUE PROFESSIONNEL	NUMERATION	VG	HP	DEFORMATIONS ERYTHROCYTAIRES				ELECTROPHORESE	
					Anisocytose	Anisochromie	Poïkilocytose	Cibles	Hb A + C	RDA
NOIR	Plomb	6 675 000	0,69	0	-	-	+ Ovalocytes	0	AC	
NOIR	Benzène	6 075 000	0,79	0	-	-	++	0	AC	0,5 %
NOIR		6 250 000	0,94	0	-	-	-	0	AC	0,5 %
NOIR	Benzène	5 370 000	0,95		+	+	-	-	AC	< 0,5 %
NOIR		4 940 000	0,92		±	+	-	+	AC	< 0,5 %
NOIR		5 900 000	0,84		+		-	+	AC	
NOIR	Plomb	5 060 000	1,01	2 %	+	+	-	-	AC	< 0,5 %
NOIR	Benzène	5 330 000	1,01		±	+	-	-	AC	
NOIR	Benzène	4 750 000	0,94	0	+		Ovalocytes	0	AC	< 0,5 %
NOIR		5 300 000	0,78		+	+	+	+	CC	0,5 %

= Homozygote C

HEMOGLOBINOSES RARES

Les EXAMENS ELECTROPHORETIQUES pratiqués dans le cadre de la Médecine du Travail, ont permis la mise en évidence de plusieurs HEMOGLOBINOSES RARES, dont certaines sont actuellement en cours d'étude.

En particulier, nous avons observé 2 HEMOGLOBINES lentes, migrant entre A et S, qui ont été identifiées comme étant probablement des HEMOGLOBINES G.

Une HEMOGLOBINE J, rapide, a été découverte chez une laborantine de l'A.C.M.S., et la même HEMOGLOBINE J a été retrouvée chez le père de celle-ci, lors de l'enquête familiale.

Les travaux d'identification de l'acide aminé substitué sont actuellement en cours.

ORIGINE	RISQUE PROFESSIONNEL	NUMERATION	VG	HP	DEFORMATIONS ERYTHROCYTAIRES				Hb Adulte	Hb F CRDA
					Aniso-cytose	Aniso-chromie	Poïkilo-cytose	Cibles		
NOIR MARTINIQUAIS	Benzène	5 360 000	0,95		+	+	-	-	AD	$<0,5\ \%$
NOIR AFRICAIN	Benzène	6 000 000	0,72		+	-	+ Ovalocytes	-	AG ? A + Hb lente migrant entre A et S et semblant être C	$<0,5\ \%$
EUROPEEN		5 925 000	0,74	17%	+ microcytes macrocytes	-	-	+	A + Hb lente migrant entre A et S AG ?	
FRANCAISE		4 290 000	0,93	8%	+	+	+ Ovalocytes	-	AJ	
FRANCAIS (Père de la précédente)		4 940 000	0,96	3%	+	-	-	-	AJ	$<0,5\ \%$

THALASSEMIES

Plusieurs cas de Saturnisme ont déjà été observés chez des sujets atteints de Thalassémies, et il semble que dans tous ces cas (ROCHE, GAULTIER, VIGLIANI), on ait signalé une anémie relativement importante pour des imprégnations modérées. On a remarqué d'autre part la lenteur de la réparation de l'anémie malgré le traitement et l'éviction du toxique, et le problème de l'orientation professionnelle des thalassémiques a été posé à plusieurs reprises.

On notera dans les tableaux qui vont suivre, la relative fréquence des Thalassémies mineures découvertes chez les Européens, en particulier des Français, la constance des anomalies hématologiques retrouvées, essentiellement une polyglobulie hypochrome avec de nombreuses déformations érythrocytaires ; à l'inverse la présence d'hématies ponctuées est variable, leur taux restant souvent modéré et indépendant du risque professionnel.

Enfin, le grand nombre des sujets originaires du Bassin Méditerranéen (Arabes, Espagnols, Italiens) qui travaillent dans la Région Parisienne, peut expliquer le chiffre élevé de Thalassémies Mineures parmi les Hémoglobinoses dépistées.

ORIGINE	RISQUES PROFES-SIONNELS	NUMERATION	VG	HP	DEFORMATIONS ERYTHROCYTAIRES				ELECTROPHORESE	
					Anisocytose	Anisochromie	Poïkilocytose	Cell. Cibles	A_2	RDA (HbF)
Européen (France)	Benzène	5 100 000	0,73	6%	+ microcytes macrocytes	+	Poires bactériocytes	++	↗	<0,5%
Européen (France + Suisse)		5 300 000	0,71	9%	microcytes macrocytes		Ovalocytes bactériocytes	-	↗	1,35%
Européen (France) Bourguignon Champenois		5 200 000	0,75	31%	microcytes macrocytes	+	Ovalocytes bactériocytes	-	↗	1%
Européens (France) père et mère normands	Plomb	5 000 000	0,67	10%	microcytes macrocytes	++	Schizocytes	+	↗	1%
Europe (France) père et mère		6 250 000	0,63	9%		+	Ovalocytes bâtonnets	+	↗	0,5%
Europe (France)		4 950 000	0,66	2%	+		Ovalocytes Schizocytes Bâtonnets		↗	0,6%
Europe (France)	Benzène	5 450 000	0,64	+	+	+	+		↗	1,2%
Europe (France)		5 550 000	0,71		+	+	+		↗	2%
Europe (France)		6 100 000	0,83	+		+			6,2 % ↗	
Europe (France)	Benzène	5 900 000	0,59	+	+	+ bactériocytes		0	8,2 % ↗	3,4%

ORIGINE	RISQUES PROFES-SIONNELS	NUMERATION	VG	HP	DEFORMATIONS ERYTHROCYTAIRES				ELECTROPHORESE	
					Anisocytose	Anisochromie	Poïkilocytose	Cell. Cibles	A_2	RDA (HbF)
Europe (France)	Plomb	4 840 000	0,80	+	+	+	+ Ovalocytes Bactériocytes Schizocytes	+	↗	<0,5%
Europe (France)		6 700 000	0,70	6%	+ microcytes macrocytes	+	Bâtonnets Schizocytes Ovalocytes	+	↗	0,6%
Europe (France)		5 710 000	0,63	+	+	+	Ovalocytes Bactériocytes		↗	0,6%
Europe (France) Père hongrois Mère bretonne		5 100 000	0,73		+ microcytes macrocytes		Ovalocytes Bactériocytes		↗	1,2%
Bassin Méditerranéen Turquie		5 000 000	0,75	18%	macrocytes microcytes	+		+	↗	0,5%
B. MED Italien		7 200 000	0,68	0		+		+	↗	1,3%
B. MED Italienne		5 350 000	0,72	36%	+ macrocytes microcytes	++	+ Schizocytes Poires	+	↗	1%
B. MED Italien	Benzène	5 850 000	0,74	0		+	Ovalocytes Schizocytes Bâtonnets	+	↗	1,6%
B. MED Italien	Benzène	6 000 000	0,70	6%	+ microcytes macrocytes	+	Schizocytes Poires	+	↗	0,5%
B. MED Italien		5 640 000	0,78		+	+	+	+	5,5% ↗	0,5%
B. MED Italien		5 490 000	0,66	++	+	+	+		6% ↗	0,5%

ORIGINE	RISQUES PROFES-SIONNELS	NUMERATION	VG	HP	DEFORMATIONS ERYTHROCYTAIRES				ELECTROPHORESE	
					Anisocytose	Anisochromie	Poïkilocytose	Cell. Cibles	A_2	RDA (HbF)
B. MED Italien	Benzène	5 420 000	0,83		+	+	+ Nbx Ovalocytes		↗	0,8%
B. MED Italien	Plomb	5 810 000	0,75	24%	+	+		+	8,2% ↗	1%
B. MED Italien		5 450 000	0,70		+	+	+	+	↗	1,5%
B. MED Italien	Plomb	5 870 000	0,71	25%	+	+			↗	0,5%
B. MED Italien		6 300 000	0,70	+	+	+			↗	0,8%
B. MED Grec	Benzène	5 900 000	0,68	7%			Ovalocytes		↗	0,5%
Bassin Méditerranéen (Espagne)	Plomb	6 450 000	0,74	46%	+	+	+		↗	1,05%
Bas. MED Espagnole		4 720 000	0,80	8%	+	+	Ovalocytes		↗	<0,5%
Bas. MED Espagne	Benzène	5 110 000	0,78		+	+	+	+	↗	0,8%
Bas. MED Espagne	Benzène	5 200 000	0,81	24%	+	+	+	+	↗	1,3%
Bas. MED Espagne		5 629 000	0,66	11%	+	+	+	+	↗	1,6%
Bas. MED Arabe		6 075 000	0,70	6%			Bâtonnets Ovalocytes Schizocytes Poires	+	↗	1,8%
Bas. MED Tunisien	Benzène	6 075 000	0,69	22%	+ microcytes macrocytes		Ovalocytes Schizocytes	+	↗	1%

ORIGINE	RISQUES PROFES-SIONNELS	NUMERATION	VG	HP	DEFORMATIONS ERYTHROCYTAIRES				ELECTROPHORESE	
					Anisocytose	Anisochromie	Poïkilocytose	Cell. Cibles	A_2	RDA (HbF)
Bas. MED Arabe	Plomb	5 510 000	0,81	34%	+	+	+	+	↗	
Bas. MED Arabe		6 625 000	0,65	8%	+ microcytes macrocytes		Ovalocytes Poires Bâtonnets		↗	1,2%
Bas. MED Arabe	Benzène	6 580 000	0,69		+	+	+ Ovalocytes		↗	< 0,5%
Bas. MED Arabe	Benzène	5 540 000	0,81	+	+				↗	2%
Bas. MED Arabe		5 360 000	0,82	2%	+	+		+	6,4 →	< 0,5%
Bas. MED Arabe	Benzène	5 540 000	0,81	+	+				↗	2%
Bas. MED Arabe		5 730 000	0,75	40%	+		+		↗	< 0,5%
Bas. MED Arabe	Plomb	6 520 000	0,68		+	+	+ Bactériocytes	+	6,5 ↗	< 0,5%
Bas. MED Arabe		6 375 000	0,63	1%	microcytes macrocytes		Poires Bâtonnets	+	↗	1,2%
Bas. MED Arabe	Benzène	5 600 000	0,72	35%	+		+ Ovalocytes Schizocytes	+	↗	1,4%

AUGMENTATION DE A_2 CHEZ LES NOIRS

L'augmentation du taux de la fraction A_2 chez les sujets noirs a été classée à part.

On sait en effet que certains auteurs (en particulier Mr. BRUMPT) ne considèrent pas ces élévations de A_2 comme des Thalassémies Mineures en raison de l'absence de F. Homozygotes (maladie de Cooley) chez les Noirs.

En fait on verra dans l'étude statistique suivante qu'une dizaine d'entre eux présentent un taux d'Hb A_2 augmenté, avec des manifestations hématologiques tout à fait suggestives de Thalassémies : Polyglobulie, Hypochromie importante, Hématies ponctuées (en l'absence de tout saturnisme) déformations érythrocytaires enfin.

Un seul n'a que peu de manifestations, deux n'en n'ont pratiquement aucune (en particulier pas d'hypochromie). Chez ces derniers l'augmentation du taux d'Hb A_2 est isolée.

ORIGINE	RISQUES PROFES-SIONNELS	NUMERATION	VG	HP	DEFORMATIONS ERYTHROCYTAIRES				ELECTROPHORESE	
					Anisocytose	Anisochromie	Poïkilocytose	Cell. Cibles	A_2	RDA (HbF)
NOIR	Plomb	5 780 000	0,80		+	+	-	+	↗	< 0,5%
NOIR	Benzène	5 500 000	0,75	+	+	+	+		↗	1,6%
NOIR		5 440 000	0,79		+	-	Bactériocytes	+	↗	1,6%
NOIR	Plomb	5 950 000	0,76		+	-	+	2%	5,4% ↗	0,5%
NOIR	Benzène	5 590 000	0,70	+	+	+		+	↗	
NOIR		5 580 000	0,68		+		Ovalocytes Bactériocytes	+	6% ↗	< 0,5%
NOIR	Benzène	6 480 000	0,79	+	+	+		+	↗	0,8%
NOIR	Benzène	5 650 000	0,77	0	+		+ Ovalocytes	0	↗	0,5%
NOIR	Benzène	5 790 000	0,73	++	+	+	+	++	6,2% ↗	< 0,5%
NOIR	Plomb	5 646 000	0,85	+ rares	Peu de manifestations hématologiques				↗	0,5%
					+	-	-	-		
			A2 chez les Noirs, sans manifestations hématologiques							
NOIR	Benzène	5 040 000	0,92	+	+	+	-	-	↗	< 0,5%
NOIR		4 920 000	0,93	très rares	-	-	-	-	↗	< 0,5%

C H A P I T R E IV

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

D I S C U S S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A - Conséquences pratiques des diagnostics retrouvés :

Malgré les quelques données de la littérature médicale que nous avons signalées (GAULTIER, ROCHE, VIGLIANI), dans les conditions actuelles, aucune mesure systématique n'a été prise en fonction des anomalies retrouvées.

Dans certains cas dès l'embauche, certains ouvriers porteurs d'une hémoglobinopathie ont été écartés d'un poste nécessitant une surveillance hématologique; les changements d'emploi chez des ouvriers déjà en activité ont été absolument exceptionnels, d'autant que le risque hématologique, benzolique en particulier est devenu rarissime, même chez des ouvriers exposés au sens légal du terme.

Actuellement dans nos conditions d'examen, nous n'avons pu mettre en évidence dans aucun cas une sensibilité particulière au toxique chez les porteurs d'hémoglobinopathies.

B - Projets d'enquête :

De nombreuses difficultés se présentent lorsqu'on veut définir la sensibilité d'un sujet à un risque professionnel :

- le diagnostic exact de l'hémoglobinopathie, par la pratique d'électrophorèses de l'hémoglobine chez tous les sujets soumis à un risque toxique et présentant des anomalies hématologiques, enfin et surtout chez les noirs et les méditerranéens qui sont les plus grands porteurs d'hémoglobinopathies dans la main d'oeuvre parisienne actuelle, l'origine ethnique et géographique orientant dans une certaine mesure la recherche d'une hémoglobinopathie.

- autres antécédents et autres affections présentées par le patient :
  - lésions viscérales
  - parasitoses
  - carences

  } si fréquentes chez les populations africaines

- définition exacte du risque professionnel chez des sujets porteurs d'une hémoglobinopathie et chez des témoins;
  - dosage de toxique dans l'atmosphère et chez lespatients témoins ou pas.
  - recherche éventuellement d'un risque toxique extra-professionnel
  - épreuves isotopiques mesurant sans interruption du travail les durées de vie des cellules sanguines et la production médullaire. L'aggravation au cours du travail d'un trouble dynamique serait, en dehors de toute cytopénie, un argument de valeur générale pour l'éviction du porteur d'hémoglobinopathie, du risque benzolique ou saturnin.

Une étude semblable de toxicogénétique suppose une étude clinique et biologique complète de la population envisagée et de son environnement toxique.

Etant données les faibles variations probables en ce qui concerne la sensibilité au toxique, un établissement et une exploitation statistique des résultats seraient nécessaires.

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Notre étude porte sur 97 Hémoglobinopathies observées parmi un nombre considérable de travailleurs examinés dans un centre de médecine du travail inter-entreprises (23.000 examens du 1er Avril 1963 au 1er Avril 1966).

La fréquence des Hémoglobinopathies découvertes encore relativement faible, n'a cessé de croître au cours de ces dernières années, en raison du plus grand nombre d'électrophorèses demandées au cours de l'année 1965, en particulier chez les Noirs venus consulter dans le centre de Médecine intéressé, d'autre part, du fait de l'augmentation de la main d'oeuvre africaine et méditerranéenne dans la Région Parisienne.

Certains sujets ont été examinés pour une asthénie décelée lors de l'examen clinique, qui a fait demander les examens hématologiques. Chez la plupart c'est une numération pratiquée à titre obligatoire qui a mis en évidence des anomalies portant sur les globules rouges : Polyglobulie fréquente, avec hypochromie et hématies ponctuées dans le cas des Thalassémies, déformations érythrocytaires diverses dans toutes les hémoglobinopathies.

Nous avons pu retrouver les principales relations entre groupes ethniques et types d'hémoglobinopathies :

- Les grandes Hémoglobinoses AS et AC affectent principalement la race noire,

- Les Thalassémies hétérozygotes s'observent avec une fréquence beaucoup plus grande chez les peuples méditerranéens, surtout les Arabes d'Afrique du Nord mais aussi chez les Italiens et les Espagnols.

- Nous avons cependant retrouvé plusieurs cas de Thalassémies chez des Européens non méditerranéens ce qui tend à confirmer une certaine dispersion géographique des Thalassémies mineures.

Nous avons d'autre part trouvé quelques hémoglobinoses exceptionnelles (AJ, AG, AD), ce qui souligne l'intérêt hématologique de l'étude de groupes importants.

Nous n'avons remarqué aucune anémie importante chez les sujets porteurs d'une Hémoglobinose exposés au plomb ou au benzène, pouvant faire poser l'indication d'une affectation professionnelle différente; mais la présence fréquente d'hématies ponctuées chez les Thalassémiques rend difficile la surveillance de ces sujets, lorsqu'ils sont exposés au plomb.

Cette étude nous a permis de définir les conditions d'une enquête concernant les conséquences hématologiques possibles d'une exposition à un risque chimique chez les sujets porteurs d'une Hémoglobinopathie.

VU, le Président,
M. le Professeur GAULTIER

VU, le Doyen,
M. le Professeur BROUET

VU, le Recteur,
ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

ALBAHARY, DREYFUS J.C., LABIE, SCHAPIRA G. and TRAM L. -
Hémoglobines anormales au Sud Vietnam (hémoglobinose C hétérozygote. Trait E. Hémoglobine nouvelle).
Rev. hématol. 1958-13-163.

ALBAHARY, BOUSSER, CACCURI, GAJDOS, GAULTIER, MELISSINOS, ROCHE, ROSA, VIGLIANI -
Sang et intoxications 1963 - Table ronde.

BEALE A.D., LEHMANN H. -
A new Haemoglobin in a Thaï Family. A case of Haemoglobin Siriraj β Thalassaemia.
British Medic. Jour. 1965-1-1983.

BENETT J.C., DREYER W.J. -
Genetic coding for protein structure.
Annual review of Biochemistry 1964-205.

BENZER S., INGRAM V.M. and LEHMANN H. -
Three varieties of human haemoglobin D.
Nature (Lond.) 1958-182-852.

BOUKRIS Rafik -
A propos de 2 cas d'hémoglobinose SC observés à Tunis.
Thèse Paris 1965.

BRUMPT L.C., DE TRAVERSE P.M. et COQUELET M.L. -
Pseudo-Thalassémie des Africains : les porteurs sains d'hémoglobine. F. CRS Soc. Biol. 1961-155-246.

BRUMPT L.C. et BEN RACHID S. -
Les hémoglobinopathies.
R.P. 1965, T XV, N° 23, 3073.

CAZAL P. -
Conception actuelle des hémoglobinopathies héréditaires.
Pathologie et Biologie 1963, 11, 495.

COLEMAN W.A. and FURTH F.W. -
Splenic Infarction in a patient with sickle-cell haemoglobin C disease. Report of a case occuring following air travel.
Arch. Intern. Med. 1956, 98, 247.

CROOKSTON, BEALE, IRVINE, LEHMANN -
A new haemoglobin J Toronto.
Nature II Déc. 1965.

DACIE J.V. -
The haemolytic anaemias congenital and acquired.
J. and A. Churchill, London.

DREYFUS J.C. -
Biosynthèse et génétique de l'hémoglobine.
Coll. Med. H.P. Biol. Gén. T II. 1965.

DREYFUS J.C. -
Les anémies par hémoglobine anormale.
Sem. Hôp. Paris 1964, 40, 11, 61.

EDINGTON G.M. and LEHMANN H. -
Haemoglobin G; a new haemoglobin found in a west African 1954. Lancet, ii, 173.

FESSAS Ph. and STAMATOYANNOPOULOS G. -
Hereditary persistance of foetal haemoglobin in Greece.
Blood 24, 223, 1964.

FREZAL J., REY, LAMY M. -
Le contrôle génétique de l'hémoglobinosynthèse.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1962, 113, 847.

GAULTIER, FOURNIER, GERVAIS -
Thalassémie mineure et saturnisme.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 1962, N° 11.

GERVAIS P. et EBOKO EBELE S. -
Le problème de l'anémie à cellules falciformes chez les aviateurs.
Immex Avril 1964.

GERVAIS P. -
Anesthésiologie et génétique.
Immex. Avril 1964.

GUERIN F., HAVEZ R., GERARD A., ROUSSEL Ph. -
Hémoglobinopathies et saturnisme.
Lille Médic. 3° Série 1964, IX, 547.

HADAR B. -
Hémoglobinoses en Israël.
Thèse Paris 1964.

HELLER P. -
The molecular basis of the pathogenicity of abnormal haemoglobins Some recent developments.
Blood, 1965, 25, N° 1, 110.

INGRAM V.M. -
Gene mutations in human haemoglobin : the chimical difference between normal and sickle-cell haemoglobin.
Nature (London) 180, 326, 1957.

INGRAM V.M. -
Haemoglobin and its abnormalities.
cc Thomas (Spring field U.S.A.) 1961.

INGRAM V.M. -
The haemoglobins in genetic and evolution.
Columbia univ. Press New-York 1963.

JUSTIN-BESANCON M., LAMOTTE S., LAMOTTE-BARILLON M., GRIVAUX P., BOIVIN -
A propos de la thalassémie.
Sem. Hôp. Paris 1961, 32, 1387.

JUSTIN-BESANCON, CORNET A., DE TRAVERSE P.M., LE PARCO F., COQUELET M.L. et GUERRE J. -
Syndrome abdominal aigu d'une hémoglobinose SC
Pres. Med. 1963, T. LXXI N° 39, 1833.

LANCASTRE F. -
Thalassémie et pseudo-thalassémie des Africains.
Thèse Paris 1964.

LEHMANN H. -
Human Haemoglobins.
St BART'S Hospital Rep. 1956, 60, 237.

LEHMANN H. -
Haemoglobin and its abnormalities.
Practitioner 1957, 178, 198.

LEHMANN H. -
Variations of Haemoglobin synthesis, and factors governing their inheritance.
British Med. Bull. 1959, 15, 40.

LEHMANN H. -
Distribution of variations in human haemoglobin synthesis. Abnormal haemoglobins. A Symposium p 202. Blackwell scientific publications Oxford 1959.

LEHMANN H., DE TRAVERSE P.M. -
Hémolyse et hémoglobinopathies.
Annales Biol. Clin. N° 5-6, 1962, 401.

LIDDELL J. et LEHMANN H. -
Defects of haemoglobin and of methaemoglobin-reductase.
Annals of the New-York Academy of Sciences.
1965, vol. 123, art. I, 211.

LIDDELL, BROWN, BEALE, LEHMANN, HUNTSMAN -
A new haemoglobin J ∝ Oxford.
Nature 17.X.1964, 269.

MALLARME J. -
La Thalassémie.
Rev. Prat. T. XV, N° 23, 3059.

MURYAMA M. -
A molecular mechanism of Sickled erythrocyte formation.
Nature 1964, 202, 258.

PORTIER A., DE TRAVERSE P.M., DUZER A., DESTAING A., POROT J.F. -
L'hémoglobinose C-Thalassémie.
Presse Méd. 1960 T LXVIII, N° 47, 1760.

POWERS D. -
Aplasie chez des respireurs de colle
(Glue - sniffing).
New England Journal of Med. Sept. 1965.

ROCHE L. -
Thalassémie et saturnisme.
Arch. Mal. Prof. 1960, 21, 239.

SCHAPIRA, ROSA -
Problèmes biochimiques posés par le vieillissement et la mort du globule rouge.
Ann. Biol. Clin. 1962, 20,3,307.

SCHROEDER W.A. -
The haemoglobins.
Annual rev. of Biochemistry 1963, 301.

DE TRAVERSE P.M., COQUELET M.L. -
Hémoglobine foetale chez un enfant hétérozygote AD
Compte-rendus des séances de la Soc. Biol.
28.X.1961, T 155, N° 10, 1888.

DE TRAVERSE P.M., COQUELET M.L. -
Données récentes sur la biochimie des hémoglobines normales et pathologiques.
Rev. Prat. 1965, T. XV, N° 23, 2997.

-:-:-:-:-